

## Gyermekkori lymphoid leukaemia

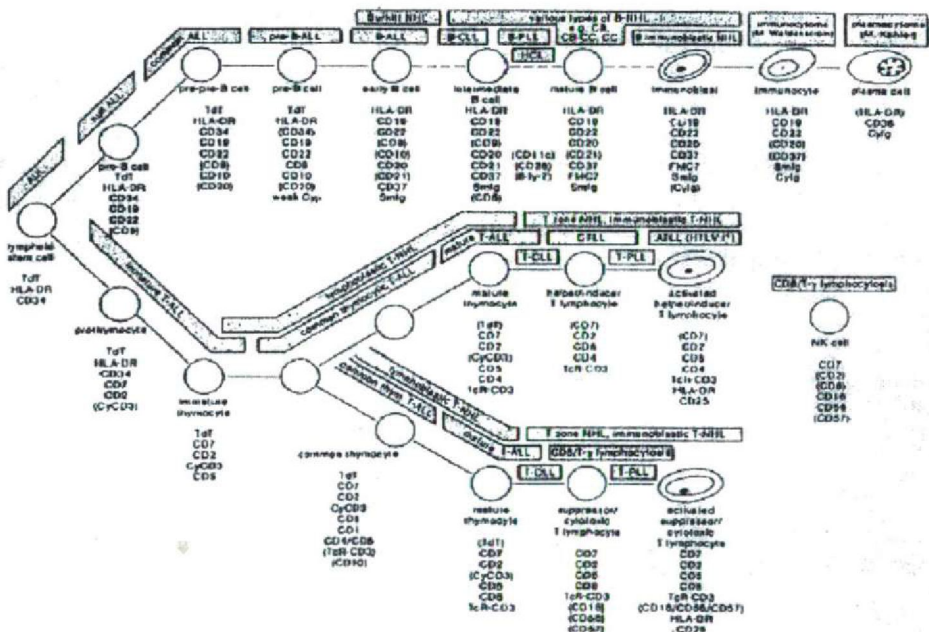
Dr. Bartyik Katalin  
SZTE Gyermekklinika

### Mi a leukaemia?

Tudod még, hogy a vörsejtek a csontvelőben osztódnak, és lassan nőnek, mielőtt kimennek a vérbe?

Ha ezek a sejtek nem lassan és szabályszerűen osztódnak, hanem gyorsan, és egészen megbolondulnak, akkor hamarosan túl sok lesz belőlük. Egyáltalán nem tanulták meg rendesen ellátni a feladatukat. Hamarosan olyan sok lesz belőlük, hogy a többi normális sejtet sarokba szorítják. Elterpeszkednek az egész csontvelőben, és ha ez megtelt már, akkor kimennek a vérbe, annak ellenére, hogy még semmit sem tanultak meg. A vérrel mindenhová eljutnak a testben. Akkor mindenütt ott ácsorognak, és akadályozzák a normális sejteket a munkájukban.

Ezek a megbolondult sejtek, amelyek maguk semmit sem tudnak, de mindenütt zavart okoznak, ezek a leukémiasejtek. Éretlen vörsejteknek vagy „blasztoknak” is nevezzük őket. Ha ezek a blasztok a csontvelőben vagy az egész szervezetben elterjednek, akkor vagyunk leukémiások.



B sejtes ~80–85

T sejtes ~15–20%

Okai valójában teljességgel nem ismertek Felvételezhető ill. előidéző tényezők:

1. *Genetikai*: - mutációk

- tumor szupresszor gén hiánya
- transzlokációk (pl.: t(12;21); t(9;22); t(4;11); t(1;19); t(9;12); t(8;14)

2. *Környezeti*: - ionizáló sugárzás

- elektromágneses sugárzás
- gyógyszerek
- fertőző ágensek (HTLV-1)
- kemikáliák (pesticidek, autók stb.)
- egyéb tényezők

3. *Kromoszóma rendellenességek*:

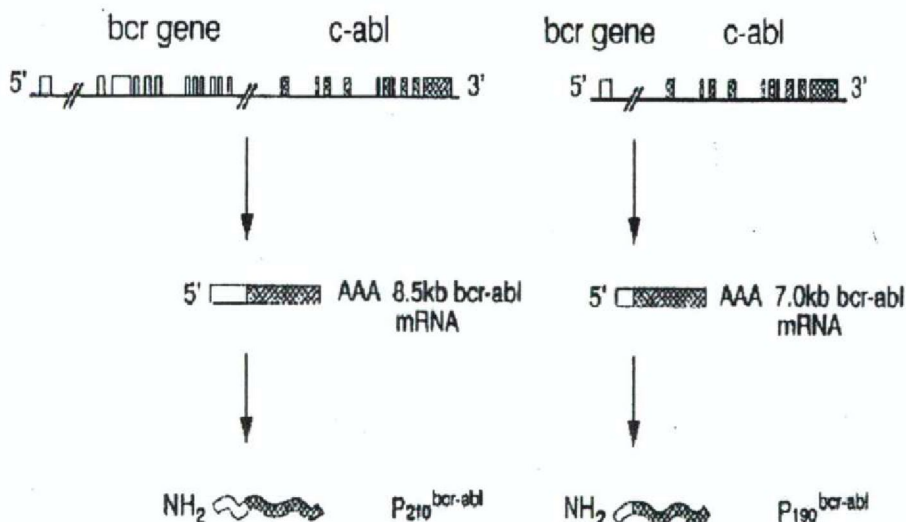
- Down syndroma
- Fanconi anaemia
- ataxia teleang.
- neurofibr.

4. *Malignus betegségekből gyógyulók*:

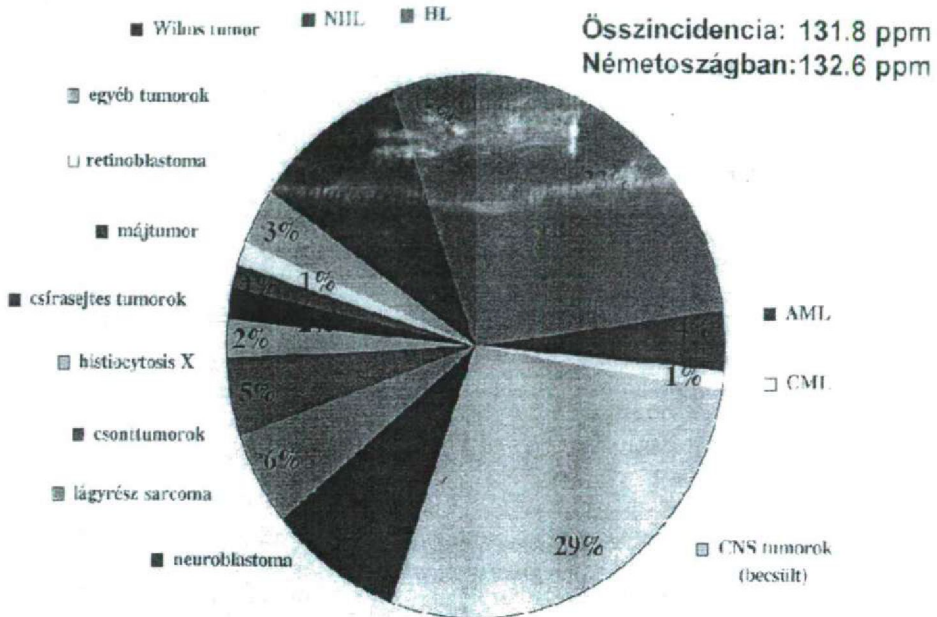
- nem melanomas bőr tumorok
- besugárzással kezelt tumorok
- kemoterápia (Hodgkin kór)

5. *Családi halmozódás*:

- pl. 1 fokú rokon leukaemiája



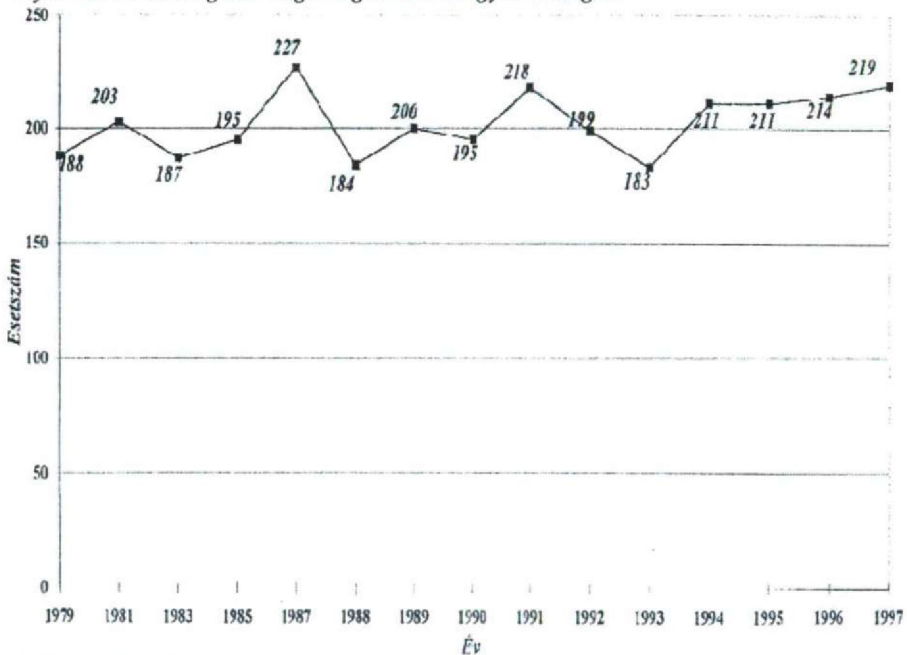
A gyermekkori malignitások %-os megoszlása



Az Országos Gyermektumor Regiszter 10 éve, 1988–97; 1–14 éves korosztály

2000. 03. 15

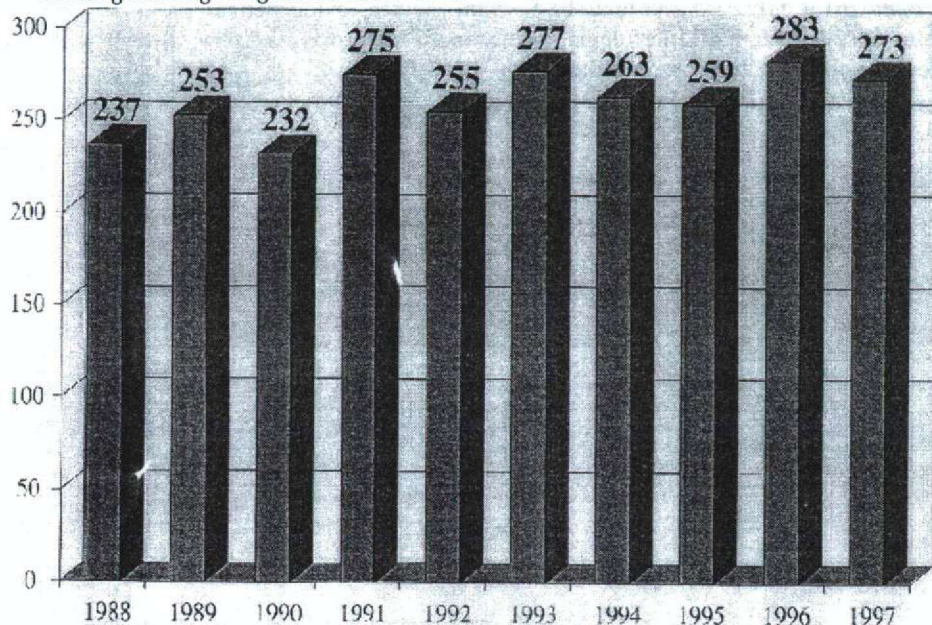
Gyermekkori malignus megbetegedések Magyarországon\*



\*K. I. tumorek nélkül



A malignus megbetegedések abszolút száma\* évenként



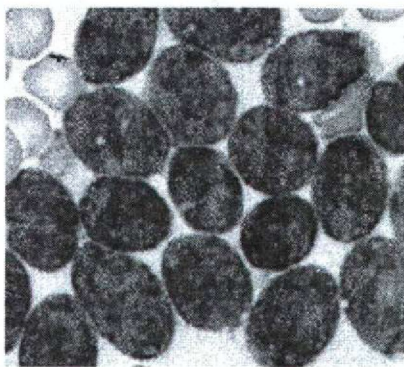
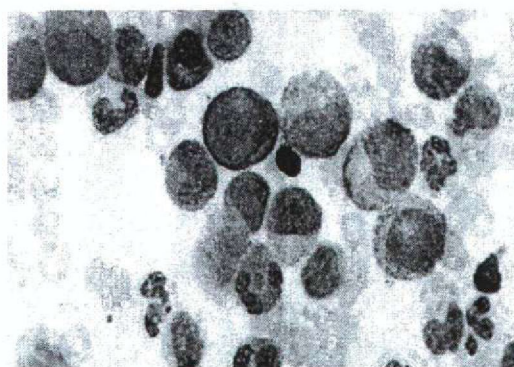
\*A központi idegrendszeri tumorok becsült számával együtt

Az Országos Gyermektumor Regiszter 10 éve, 1988–97; 1–14 éves korosztály

2000. 03. 15

**Tünetei:** Anaemia (nem vashiányos), gyakori infekciók, vérzések, fáradékonyság, csontfájdalom, fogyás, étvágytalanság, rossz közérzet.

**Leukaemia diagnosztikája:** Gyanú felmerül: fizikális vizsgálat, vérkép. Csontvelő vizsgálat: – immunhistokémiai – genetikai, MRTG, hasi UH, koponya CT meningealis érintettség gyanúja esetén. Lumbalpunctio, EKG, szív UH. Szemészeti vizsgálat. Vércsoport meghatározás. Laboratóriumi vizsgálattal: We/v. CRP, elektrolyt, vese -, máj functio. LDH, Se Fe, transferrin, Se és vizelet amylase, immunglobulinok, fibrinogen, vérzékenység esetén: APTI, prothrombin. Vírus vizsgálatok (hepatitis, HIV, EB V, CMV, HZV, VZV). Liquor vizsgálat, vizelet rutin. Szülői tájékoztatás, beleegyezés a kezelésbe. Cytostatikus kezelés.



**Prognostikafaktorok:** kezdeti FVS-szám, életkor, cytogenetikai ploiditás, immunológiai szubtypus, FAB morfológia, mediastinalis tumormassza, szerv, ill. nyirokcsomó megnagyobbodás, kromoszóma eltérés.

**Kezelés:** ALL BFM 95, ALL BFM 2000

**Therapiestudie ALL-BFM 95: Protokoll I\***  
Therapiezeitpunkt SR

Bitte Applikationsform, Dosiseinstellung, Vorabgegebenes, Abgaben und Komplikationen

**Klinik:**  
Name: \_\_\_\_\_  
geb.: \_\_\_\_\_

**Beginn Phase 1**  
KG= \_\_\_\_\_ kg Klt= \_\_\_\_\_ cm  
KOF= \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

MED 60 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. = \_\_\_\_\_ mg  
VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. = \_\_\_\_\_ mg  
DNR 30 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. (1h) = \_\_\_\_\_ mg  
ASP 5000 E/m<sup>2</sup>/d  
MedoDol (1h)  
Le Wechsel zu ASP von 1000 oder 15000 E/m<sup>2</sup>

**Beginn Phase 2**  
KG= \_\_\_\_\_ kg Klt= \_\_\_\_\_ cm  
KOF= \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

CPM 1 UCC mg/m<sup>2</sup>/d p.o. (1h) (-MFSK) = \_\_\_\_\_ mg  
AAV-L 75 mg/m<sup>2</sup>/c i.v. = \_\_\_\_\_ mg  
MP 60 mg/m<sup>2</sup>/o p.o. = \_\_\_\_\_ mg  
MIX Lih. = \_\_\_\_\_ mg  
Dosis nach Alter: < 1 2 >=3 Jahre mg MIX

\* Bei Initieller ZNS-Fall zusätzl. MIX Lih. 1mg 18 u. 27 KMP

**Protokolltag** 0 15 22 29 36 43 50 57 64

Bitte füllen Sie je einen Toxizitätsbogen für Phase 1 und Phase 2 aus

**Bestandteile im Therapieprotokoll:**  
 Trennphase ☐ Nein ☐ Ja, cm \_\_\_\_\_  
 Blutung ☐ Nein ☐ Ja, cm \_\_\_\_\_  
 Systemik ☐ Pulsystem ☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_  
 Name: d. Toxizitätsbogen, an d. Studienerstellung, Prof. Dr. H. Götter, B. von Bredow, Kinderklinik, Kinderklinik, A-1000 Wien

**Tag 33: Vollständige Remission?**  
☐ Ja ☐ Nein  
 da ☐ >5% Blasten im KM  
☐ Blasten im Uterus  
☐ Mediastinaltumor am Tag 33  
☐ >= 50% der Initialem GCS

Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Nach Abschluss d. Therapiephase bitte eine Kopie d. Toxizitätsbogen an d. Studienerstellung, Prof. Dr. H. Götter, B. von Bredow, Kinderklinik, Kinderklinik, A-1000 Wien

**Therapiestudie ALL-BFM 95: Protokoll II\***  
Therapiezeitpunkt SR ☐ SR ☐ Mik-I

Bitte Applikationsform, Dosiseinstellung, Vorabgegebenes, Abgaben und Komplikationen eintragen

Name: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_ g. Länge: \_\_\_\_\_ m => KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

**MP** 25 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. = \_\_\_\_\_ mg

**HD-MIX** 5 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. 12h in 0,5h = \_\_\_\_\_ g  
10% in 2,5h = \_\_\_\_\_ g

**LCV-rescue** 1. Initiellerer Protokoll MR-I und LCV-rescue-Schema im Anhang

**MIX Lih.** = \_\_\_\_\_ mg

Dosis nach Alter: 1 2 >=3 Jahre  
5 10 12 17 mg MIX

**Protokolltag** 0 15 22 29 36 43 50 57 64

**MIX-Spiegel / LCV-rescue**  
MIX (µmol/l) / LCV(mg)

	Tag 8:	Tag 22:	Tag 36:	Tag 50:
MIX (µmol/l)	---	---	---	---
LCV (mg)	---	---	---	---

Bitte füllen Sie auch für jeden MIX-Kurs einen Toxizitätsbogen aus

Unterschrift: \_\_\_\_\_  
Nach Abschluss d. Therapiephase bitte eine Kopie d. Toxizitätsbogen an d. Studienerstellung, Prof. Dr. H. Götter, B. von Bredow, Kinderklinik, Kinderklinik, A-1000 Wien



**Therapiestudie AL-BFM 95 Protokoll**

Therapieziel: ☐ SR ☐ MR ☐ HR

Bitte, Apoptosendatum, Dosisreduktion, Veränderungen, Allergien und Komplikationen

Klinik: Name: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

**Beginn Phase 1**

KG: \_\_\_\_\_ kg K<sub>0</sub>: \_\_\_\_\_ cm  
KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

DEXA 10 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. = \_\_\_\_\_ mg  
VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. = \_\_\_\_\_ mg  
(max. 2,0 mg)  
DOX 30 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. (1h) = \_\_\_\_\_ mg  
ASP 10.000 E/m<sup>2</sup>/d p.o. = \_\_\_\_\_ E

Asparaginate von ☐ Meaco ☐ Bayer ☐ Spaywood

**Beginn Phase 2**

KG: \_\_\_\_\_ kg K<sub>0</sub>: \_\_\_\_\_ cm  
KOF: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>

CPM 1.000 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. (1h) (MESNA) = \_\_\_\_\_ mg  
ARAC 75 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. = \_\_\_\_\_ mg  
IG 50 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. = \_\_\_\_\_ mg

MEX l.h. = \_\_\_\_\_ mg

Dosis nach Alter: <1 1 2 >3 Jahre mg Mxd

Bei Hämalem ZNS-Syndrom  
zusätzl. MEX l.h. Tag 1 u. 13

KMP ☐

Protokolltag 1 6 15 22 29 36 43 49

Bitte füllen Sie je einen Toxizitätsbogen für Phase 1 und Phase 2 aus

**Besondere Nebenwirkungen:**

thrombozytopenisch: ☐ Ja, am \_\_\_\_\_ ☐ Nein

Blutung: ☐ Nein ☐ Ja, am \_\_\_\_\_

Systema: ☐ Fortytam ☐ Sonstige: \_\_\_\_\_

Schädelbestrahlung via Ht bzw. ZNS port: ☐ Nein ☐ Ja, vom \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Gesamtalter: \_\_\_\_\_ Gy

Anzahl d. Hospitalisationen: \_\_\_\_\_

Wachstums- und Entwicklungsdaten sind zu dokumentieren. Bitte eine Kopie u. Phase 1 u. 2, Enddaten sowie d. Blutbildwerte mit d. Ht-Gewicht, Hämoglobin, Hämaturie, Thrombozyten & A-1000 Wien

**Mellékhatások:** Akut sejtsejtésési syndroma, purin bomlási termékek felszabadulása. Xanthin, hypoxantin, húgysav kikristályosodása (gyűjtűcsatorna, vesetubulusok). Kálium –Hypercalcaemia. Foszfór – Ca-foszfát formájában kicsapódik. → Oligoanuria – Hypocalcaemia.

**Csontvelő aplasia → ferőzések**

**Profilaxis:** Ajánlott: vér, széklet, testüregi folyadékok tenyésztése, ellenanyag titer vizsgálát (CMV, EBV, HIV, Hepatitis, Herpes simplex, Varicella).

**Anibiotikum:** Harmadik generációs Cefalosporin származék + aminoglikozid.

**Coagulase negatív Staphylococcus:** Vancomycin.

Anaemia, thrombocytopenia, granulocytopenia. Kívánatos lenne CMV negatív vér. GVH megelőzésére 30 GY besugárzás, leukocyta filter.

Hányinger, hányás: Iv. ill. per os Zofran, Navoban, Kythril, Emetron.

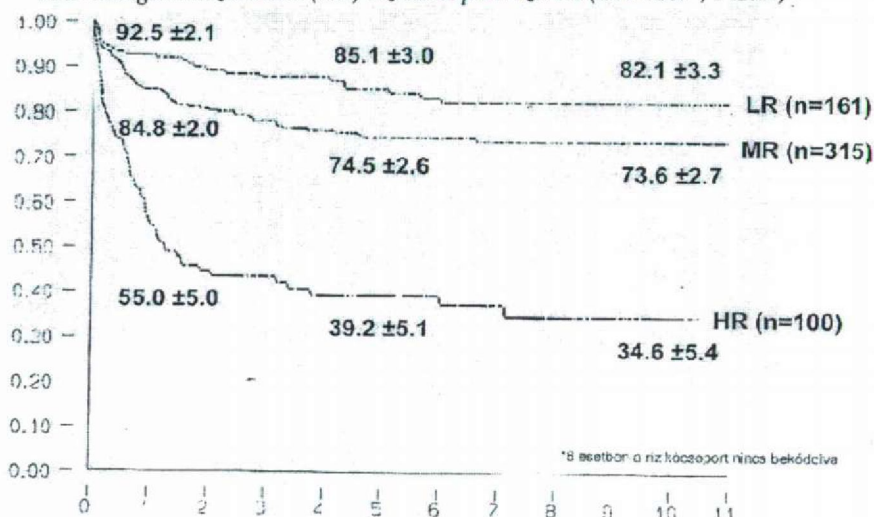
Egyéb: Alopecia → reverzibilis. L-aspar. → allergia. VCR → neuropathia. Prednisolon, Oradexon – diabetes mell. Rubidomycin, Adriblastin –Cardiomyopathia. MTX → stomatitis, encephalopathia.

**Szupportív terápia fő irányvonalai:** vér és vérkészítmények, antibiotikumok, gombaellenes szerek, növekedési faktorok, antiemetikumok, immunglobulinok, antivirális szerek, analgetikumok.

*A túlélési arányok betegségenkénti összefoglalása (%)*

Diagnózis	1 év	5 év	10 év
neuroblastoma >1 év	76.9 ± 3.3	37.5 ± 4.4	33.9 ± 4.6
neuroblastoma < 1 év	93.1 ± 3.3	87.3 ± 4.5	87.3 ± 4.5
Ewing sarcoma	95.9 ± 2.8	45.1 ± 7.9	36.1 ± 10.2
lágyszarcoma	88.9 ± 2.6	57.6 ± 4.4	51.9 ± 4.8
csírasejtes tumorok	87.5 ± 4.8	62.6 ± 7.7	62.6 ± 7.7
máj tumor	79.4 ± 6.9	60.6 ± 8.6	55.9 ± 9.1
NHL	81.1 ± 3.2	71.1 ± 3.8	71.1 ± 3.8
HL	98.6 ± 1.0	94.7 ± 2.0	91.9 ± 2.7
histiocytosis X	91.9 ± 3.5	88.2 ± 4.2	88.2 ± 4.2
Wilms tumor	95.6 ± 1.9	82.5 ± 4.1	82.5 ± 4.1
retinoblastoma	94.6 ± 3.7	85.9 ± 5.9	85.9 ± 5.9
ALL	80.7 ± 1.6	70.4 ± 2.0	68.3 ± 2.1
AML	42.7 ± 5.0	26.5 ± 4.6	23.4 ± 4.5
CML	80.8 ± 7.7	46.5 ± 11.3	46.5 ± 11.3
összes malignitás	81.8 ± 0.8	65.2 ± 1.1	62.6 ± 1.1

*ALL betegek ösztúlélése (OS) rizikócsoporthoz szerint (584 eset\*, P±SD)*



*Egyéb lehetőségek a gyógyításban:*

1. HLA identikus testvér donor(HR CR 1, SR CR 2).
2. HLA identikus idegen donor (CR2).
3. WT1 gén (11p13) – Wilms tumor asszociált gén, mely csontvelői őssejtben megtalálható, perifériás vérben nem. MRD vizsgálat, klónozott citotoxikus T-ly.